

安全性評価資料

イソプロカルブ（M I P C）

2019 年 2 月

環境省水・大気環境局土壤環境課農薬環境管理室

目次

	頁
I. 評価対象農薬の概要	1
1. 物質概要	1
2. 作用機構等	1
3. 各種物性	2
II. 試験結果概要	2
1. 動物体内運命試験	2
（1）ラット	2
① 吸収	2
② 体内分布	3
③ 代謝	4
④ 排泄	5
2. 環境中運命試験	6
3. 土壌残留性	7
4. 毒性試験	8
（1）一般薬理試験	8
（2）急性毒性試験	9
① 急性毒性試験	9
（3）皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験	11
（4）急性神経毒性試験	12
① 急性神経毒性試験（ラット）	12
（5）亜急性毒性試験	13
① 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）①	13
② 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）② <参考資料>	14
③ 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①	15
④ 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）② <参考資料>	15
⑤ 28 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）	16
⑥ 90 日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）	17
（6）慢性毒性試験及び発がん性試験	17
① 2 年間反復経口投与毒性試験（ラット）	17
② 2 年間反復経口投与毒性試験（イヌ）	18
③ 2 年間反復経口投与発がん性試験（ラット）	19
④ 2 年間反復経口投与発がん性試験（マウス）<参考資料>	20
（7）生殖発生毒性試験	21
① 繁殖毒性/催奇形性併合試験（ラット）<参考資料>	21
② 催奇形性試験（ラット）	22
③ 催奇形性試験（ウサギ）	22
（8）遺伝毒性試験	23
（9）その他の試験	24
① 解毒試験（ラット）	24

② 解毒試験（ネコ）	25
Ⅲ. 総合評価	26
＜別紙 1＞ 代謝物略称	29
＜別紙 2＞ 検査値等略称	31

＜検討経緯＞

2019 年 2 月 22 日 平成 30 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 1 回）

＜非食用農作物専用農薬安全性評価検討会名簿＞

（2019 年 2 月 1 日から）

平塚 明（座長）

浅野 哲（座長代理）

石井 邦雄

太田 敏博

佐藤 洋

清家 伸康

長尾 哲二

平林 容子

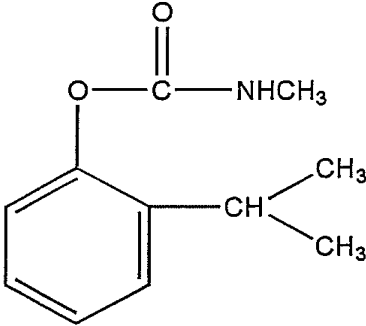
鰐淵 英機

水質汚濁に係る農薬登録基準の設定に関する安全性評価資料

イソプロカルブ（MIPC）

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名 (IUPAC 名)	2-イソプロピルフェニル=メチルカルバマート				
分子式	$C_{11}H_{15}NO_2$	分子量	193.2	CAS No.	2631-40-5
構造式					

2. 作用機構等

イソプロカルブ（MIPC）は、カーバメート系の殺虫剤であり、その作用機構はコリンエステラーゼ活性阻害である。

初回登録は 1966 年である。

製剤は水和剤が、適用農作物等は芝がある。

原体の輸入量は、50.0 t（平成 29 年度※）であった。

※年度は農薬年度（前年 10 月～当該年 9 月）、出典：農薬要覧-2018-（（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

イソプロカルブの各種物性を表 1 に示した。

表 1 イソプロカルブの物理化学的性状

外観・臭気	白色固体結晶、樟脳臭（26℃）	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}OC} = 21 - 58$ （25℃）
融点	92.2℃	オクタノール／水分配係数	$\log Pow = 2.32$ （25℃）
沸点	177℃で分解のため測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$2.8 \times 10^{-3} Pa$ （20℃） $3.5 \times 10^{-2} Pa$ （40℃）	密度	1.2 g/cm ³ （20℃）
加水分解性	半減期 1 年以上（25℃、pH 4） 353 日（25℃、pH 7） 5.3 日（25℃、pH 9）	水溶解度	270 mg/L（20℃）
水中光分解性	6 日間安定 （滅菌蒸留水、pH 5.97、25℃、634.4 W/m ² 、300—800 nm） 半減期 41.4 日 （滅菌自然水、pH 7.80、25℃、634.4 W/m ² 、300—800 nm） 46.8 日（東京春季太陽光換算 362 日） （蒸留水、25℃、765 W/m ² 、300—800 nm）		

II. 試験結果概要

イソプロカルブの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物及び検査値等の略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

ラットを用いて、イソプロカルブのイソプロピル基のメチル基を ¹⁴C で標識した ¹⁴C-標識イソプロカルブ（以下「標識体」という）を単回または 15 回反復強制経口投与する動物体内運命試験が実施された。

（1）ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に標識体を 20 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、経時的な血中放射能濃度推移について調べられた。

血中放射能濃度推移は表 2 のとおりである。

投与後 1 時間で最高濃度に達し、3 時間まで半減期 5.12 時間で減少したが、その後の減衰は緩慢で 3 時間以降の消失半減期は 216.6 時間であった。

表 2 血中放射能濃度推移

用量	20 mg/kg 体重
T _{max} (hr)	1
C _{max} (µg Eq/mL)	11.11
T _{1/2} (hr) (1～3hr)	5.12
T _{1/2} (hr) (3hr 以降)	216.6

b. 吸収率（推定）

尿、糞中排泄試験（④ 排泄.）から得られた単回投与後 120 時間後までの尿への累積排泄率から、体内吸収率は 97.39% TAR と推定された。

② 体内分布

a. 体内分布

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に標識体を 20 mg/kg 体重で単回強制経口投与または 1 日 1 回 20 mg/kg 体重で 15 日間反復強制経口投与し、オートラジオグラフィーによる体内分布試験が実施された。また、妊娠ラット（3 匹）についても、標識体を 20 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、オートラジオグラフィーによる体内分布試験が実施された。

各投与群の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 のとおりである。

単回投与では、血液、肝臓、腎臓、肺、脾臓に比較的多く分布した。オートラジオグラムによる比較では、雌（分娩直前）が脂肪への分布が多い以外は雄との差はなく、胎児に移行した ¹⁴C も速やかに消失した。反復投与では単回投与に比べて各臓器とも放射能濃度は高く単回投与時に比べて 3～12 倍に達したが、反復投与により蓄積したものは単回投与のパターンで消失していくものと考えられた。

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（単位：μg Eq/g）

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	投与 1 時間後	投与 24 時間後	投与 96 時間後
単回 経口 投与	20	胃 (60.72)、腎臓 (25.20)、肝臓 (17.31)、 小腸 (16.54)、血液 (10.73)、血漿 (10.60)	血液 (8.08)、赤血球 (7.36)、骨髄 (1.89)、 脾臓 (1.68)、肺 (1.66)、 血漿 (1.39)	血液 (6.01)、赤血球 (5.85)、脾臓 (1.21)、 肺 (1.01)、下垂体 (0.71)、 肝臓 (0.61)、腎臓 (0.61)、 心 (0.51)、骨髄 (0.50)、 副腎 (0.43)、甲状腺 (0.32)、血漿 (0.30)
反復 経口 投与	20	—	血液 (64.10)、脾臓 (14.67)、肺 (8.94)、下 垂体 (8.43)、腎臓 (7.44)、 甲状腺 (6.56)、肝臓 (5.33)、骨髄 (5.11)、 心 (4.47)、血漿 (4.36)	血液 (50.92)、脾臓 (14.76)、下垂体 (6.24)、 肺 (5.85)、甲状腺 (4.35)、 腎臓 (3.90)、肝臓 (3.35)、 骨髄 (2.65)、心 (2.49)、 副腎 (2.00)、血漿 (1.90)

b. 体内分布

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に、標識体を 20 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、長期血中残留に関する試験が実施された。

血液中の放射能は大部分が血球に分布しており、その消失は穏やかで、血球の生理学的半減期にほぼ一致しており、ヘモグロビンのグロビン部分に結合していることが推定された。

③ 代謝

a. 尿、胆汁中代謝物

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に、標識体を 20 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、投与後 48 時間まで尿を採取、投与後 24 時間まで胆管カニューレにより胆汁を採取する試験が実施された。

尿中及び胆汁中の主要な代謝物の定量分析結果は表 4 のとおりである。

表 4 尿中及び胆汁中における主要代謝物（%TRR¹⁾）

代謝物	尿中（投与後 48 時間まで）			胆汁中（投与後 24 時間まで）		
	遊離型	抱合型	合計	遊離型	抱合型	合計
MIPC	0.2	—	0.2	0.6	—	0.6
B	0.6	0.2	0.8	0.9	6.3	7.2
C	0.7	0.1	0.8	0.9	9.9	10.8
D	0.7	0.1	0.8	0.9	6.3	7.2
E	—	1.1	1.1	0.6	1.6	2.2
F	trace	—	trace	trace	—	trace
I	0.2	—	0.2	0.6	0.1	0.7
J	6.0	3.2	9.2	7.0	12.2	19.2
K	2.4	—	2.4	0.6	1.6	2.2
O	—	0.9	0.9	trace	trace	trace
未同定代謝物 U	26.9	11.2	38.1	2.7	trace	2.7
その他の未知代謝物	20.7	10.2	30.9**	22.4	8.0	30.4**
合計	58.4	27.0	85.4	37.2	46.0	83.2

¹⁾ 尿中及び胆汁中代謝物については、それぞれ尿中及び胆汁中残留放射能に対する割合を示す。

*：10 種の未知代謝物の合計

**：9 種の未知代謝物の合計

—：未検出

b. 尿中主要代謝物同定

Wistar ラット（雄 3 匹）に非標識体 MIPC 含有粉末飼料（MIPC 400 ppm 含有）を 1 ヶ月間混餌投与し、その間の尿を採取し尿中代謝物 U を同定する試験が実施された。その結果、未同定代謝物 U は代謝物 I の硫酸抱合体 N と同定された。

以上の結果から、尿中の主要代謝物は N（38.1%）及び J（9.2%）、胆汁中の主要代謝物は J（19.2%）、C（10.8%）、B（7.2%）及び D（7.2%）であり、イソプロカルブの推定主代謝経路は、側鎖の酸化とカルバモイル基の加水分解と推察された。

④ 排泄

a. 尿、糞及び胆汁中排泄

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に標識体を 20 mg/kg 体重で単回強制経口投与または 1 日 1 回 20 mg/kg 体重で 15 日間反復強制経口投与し、単回投与では投与後 120 時間まで、反復投与では 5、10 及び 15 回投与後 24 時間、15 回投与後 96 時間まで経時的に尿及び糞を採取する排泄試験が実施された。また、胆管カニューレ処置したラット（雄 3 匹）に標識体を 20 mg/kg 体重で単回強制経口投与して投与後 72 時間まで胆汁を経時的に採取する排泄試験が実施された。

単回投与における放射能の尿、糞及び胆汁中累積排泄率は表 5、反復投与

における放射能の尿及び糞中累積排泄率は表 6 のとおりである。

単回投与後に大部分は尿中に排泄され、24 時間で 95%が尿中に排泄された。糞中への排泄率が低いのに対し、胆汁中への排泄率が高いことから、胆汁中排泄物の大部分は腸肝循環を経て尿中に排泄されると考えられた。反復投与においても主に尿中に排泄されたが、単回投与と比較すると糞中への排泄がやや多かった。

表 5 単回投与後の尿及び糞中累積排泄率（%TAR）

時間（h）	累積放射能（投与放射能に対する割合）			
	尿	糞	合計	胆汁
0 - 0.5				0.57
0 - 1				2.21
0 - 2				6.97
0 - 3				12.22
0 - 4				17.24
0 - 6	16.04			24.07
0 - 8				27.30
0 - 12	71.68			
0 - 24	94.57	2.23	96.80	29.88
0 - 48	96.25	2.43	98.67	30.16
0 - 72	96.79	2.50	99.29	30.22
0 - 96	97.11	2.51	99.61	
0 - 120	97.39	2.51	99.90	

表 6 反復投与後の尿及び糞中累積排泄率（%TAR）

日数	累積放射能 （1 日当たりの投与放射能に対する割合）		
	尿	糞	合計
5	424	69.6	493.8
10	822.1	141.0	963.1
15	1,192.8	207.1	1,399.9
15（96 時間）*	1,195.8 (79.73)	208.5 (13.90)	1,404.3 (93.63)

*:投与後 96 時間における累積排泄量

括弧内は投与総放射能に対する割合（%）

2. 環境中運命試験

イソプロカルブについて、各種の環境中動態試験が実施された。本試験の結果の概要は表 7 のとおりである。

土壌中動態試験において、分解は湛水条件より畑地条件で速い傾向が認められ、主要代謝物は、B 及び I であった。

水中動態では、酸性条件下（pH 4）で安定であり、中性～塩基性条件下（pH 7 及

1 び pH 9) では加水分解を受け、加水分解物として I が生成した。自然水中分解試験
 2 では穏やかに分解し I が生成したが光分解によるものではなく加水分解によるもの
 3 と考えられた。蒸留水中では分解は認められなかった。

表 7 イソプロカルブの環境中動態試験概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と 最大検出量 ¹⁾
土壌中 動態試験	湛水条件	埴壤土（栃木）	39 日	I：0.47%TAR（14 日後） B：0.09%TAR（14 日後）
		壤土（高知）	36 日	I：0.74%TAR（14 日後） B：0.75%TAR（14 日後）
	畑地条件	埴壤土（栃木）	18 日	F：0.40%TAR（2 日後） C：0.28%TAR（14 日後）
		壤土（高知）	2 日	F：0.60%TAR（2 日後） C：0.26%TAR（2 日後）
加水分解 動態試験	pH 7	50℃	158 時間	I：63.6%TAR（240 時間後）
		60℃-①	38.9 時間	I：76.7%TAR（96 時間後）
		60℃-②	38.9 時間	I：79.0%TAR（96 時間後）
		70℃	9.8 時間	I：86.7%TAR（32 時間後）
	pH 7 （上記試験温度での 試験結果からの換算）	25℃	8,460 時間 （353 日）	—
	pH 9	20℃	267 時間	I：55.0%TAR（312 時間後）
		40℃	12.7 時間	I：75.4%TAR（32 時間後）
	pH 9 （上記試験温度での 試験結果からの換算）	25℃	126 時間 （5.3 日）	—
水中光分解 試験	光強度：634.4 W/m ² 波長（測定範囲）： 300～800 nm 6 日間照射	自然水 （pH7.80、 25℃）	41.4 日 ²⁾	[光照射下] I：11.7%TAR（6 日後） [遮光区] I：10.7%TAR（6 日後）
		蒸留水 （pH5.97、 25℃）	—	分解なし（親化合物：103.2%TAR （6 日後））

1) 炭酸ガスを除く

2) 光関与による水中分解の寄与が少なく、加水分解が分解要因と考えられたため自然太陽光下における
 推定半減期の算出は未実施

3. 土壌残留性

イソプロカルブの土壌残留性試験として、火山灰軽埴土、沖積埴壤土、洪積砂壤土

を用いた容器内試験（畑地状態）、火山灰軽埴土、洪積砂壤土を用いた圃場試験（畑地状態）が実施された。推定半減期は表 8 のとおりである。

表 8 イソプロカルブの土壌残留性試験概要

試験条件			推定半減期
畑地	容器内試験	火山灰軽埴土	5.4 日
		沖積埴壤土	4.6 日
		洪積砂壤土	42 日
	圃場試験	火山灰軽埴土	1.2 日
		洪積砂壤土	2.8 日

4. 毒性試験

（1）一般薬理試験

イソプロカルブ原体について、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 9 のとおりである。

表 9 イソプロカルブの一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット (一群雄 4 匹)	0、1、10、30、 100、300 (強制経口)	1 (10)	症状：ChE 阻害を示唆する 諸症状（振戦、縮瞳、流涎、 下痢、呼吸抑制等） 活性阻害の回復時間：投与 後 24 時間 死亡：300 mg/kg 体重 (3/4 例)
	一般状態	日本白色種 ウサギ (一群雄 4 匹)	0、30、100、 300 (強制経口)	30 (100)	症状：ChE 阻害を示唆する 諸症状（振戦、縮瞳、流涎、 脱糞等）。 活性阻害の回復時間：投与 後 24 時間 死亡：なし
呼吸・ 循環器 系	呼吸数 呼吸換気量 血圧 心拍数 心電図	日本白色種 ウサギ (一群雄 4 匹)	0、30、100、 300 (十二指腸内)	300	致死量以下で影響なし 死亡：300 mg/kg 体重 (2/4 例)
ChE 活性	血漿、血球、 脳	Wistar ラット (一群雄 2～8 匹)	0、0.8、2.3、 7.0、21、63 (強制経口)	2.3 (7.0)	血漿、血球及び脳の ChE 活 性阻害あり 活性阻害の回復時間：投与 後 24 時間 死亡：なし

なお、MIPC による死亡（SD ラット、雄、400 mg/kg、強制経口投与）及び
 脳波に対する影響（ネコ、1～10 mg/kg、静脈内投与）は、アトロピン（静脈内
 投与）により抑制された。（試験の詳細に関しては、その他の試験〔(9) ①、②〕
 を参照）

（２）急性毒性試験

① 急性毒性試験

イソプロカルブ原体についてラットを用いた急性毒性試験（経口、皮下、腹腔
 内、経皮及び吸入）、マウスを用いた急性毒性試験（経口、皮下及び腹腔内）が、
 原体混在物・代謝物 I 及び原体混在物 1～3 についてマウスを用いた急性経口毒
 性試験が、製剤（45%水和剤）についてラットを用いた急性毒性試験（経口及び
 経皮）、マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 10 のとおりである。

1

表 10 イソプロカルブの急性毒性試験概要

検体 種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L)	
			雄	雌
原体	経口/14 日間/50、300	SD ラット (一群雌各 3 匹)	—	50～300
	経口/7 日間/ 雄：115、150、195、254、330 雌： 118、154、200、228、260	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	188	178
	経口/7 日間/ 雄：90、117、152、198、257、334 雌：76.9、100、130、169、220、286	ddy マウス (一群雌雄各 10 匹)	193	128
	皮下/7 日間/ 雄：250、375、583、844、1,000、 1,270、1,900、2,850 雌：133、200、300、450、675、1,013	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	1,080	393
	皮下/7 日間/ 雄：555、666、799、958、1,150、 1,380、1,660 雌：375、500、700、980、1,380、 1,920、2,690	ddy マウス (一群雌雄各 10 匹)	1,020	890
	腹腔内/7 日間 雄：29.6、38.5、43.9、50、65 雌：38.5、50、65、74.1、84.5、110	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	46.2	67.5
	腹腔内/7 日間 雄：20.3、24.3、29.1、35、42、50.4、 60.5 雌：24.3、29.1、35、42、50.4、60.5、 72.6	ddy マウス (一群雌雄各 10 匹)	38.2	43.4
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000
	経皮/14 日間/0、400、1,200、2,000	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	>2,000	>2,000
	吸入（ダスト）/14 日間/0、1.128 mg/L （実測濃度）	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>1.128 mg/L	>1.128 mg/L
	吸入（ダスト）/14 日間/ 0、1.07、1.43、2.09 mg/L（実測濃 度）	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	>2.09 mg/L	>2.09 mg/L
原体混 在物・ 代謝物 I	経口/14 日間/ 雄：539、700、910、1,183、1,538、 2,000、2,600、3,380 雌：319、414、539、700、910、1,183、 1,538、2,000、2,600	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	1,955	1,035

検体 種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L)	
			雄	雌
原体混 在物 1	経口/14 日間/ 1,775、2,308、3,000、5,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
原体混 在物 2	経口/14 日間/ 雄：404、525、683、888、1,154、 1,500、1,950、2,535 雌：888、1,154、1,500	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	1,067	1,067
原体混 在物 3	経口/14 日間/ 雄：455、592、769、1,000、1,300 雌：350、455、592、769、1,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	650	712
MIPC 製剤 (45% 水和剤)	経口/14 日間/500、640、800	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	753	687
	経口/14 日間/400、640、1,000	ICI マウス (一群雌雄各 5 匹)	623	739
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000

（３）皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イソプロカルブ原体及び製剤（45%水和剤）についてウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が、製剤（45%水和剤）の 1,000 倍希釈液についてウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 11 のとおりである。

皮膚刺激性については、原体及び製剤共に認められなかった。

眼刺激性については、原体で軽度の刺激性、製剤で中等度の刺激性が認められた。

皮膚感作性については、原体及び製剤共に認められなかった。

表 11 イソプロカルブの皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体 種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
MIPC 原体	皮膚刺激性 /72 時間	日本白色種ウサギ (一群雌 3 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
	皮膚刺激性 /6 日間	日本白色種ウサギ (一群雄 6 匹)	塗布/0.5 g	刺激性なし (擦過皮膚に対して は軽度の刺激性)
	眼刺激性 /72 時間	日本白色種ウサギ (非洗眼群:雌 3 匹、 洗眼群:雌 3 匹)	点眼/0.1 g	軽度の刺激性、洗眼 効果あり
	眼刺激性 /7 日間	日本白色種ウサギ (非洗眼群:雄 6 匹、 洗眼群:雄 3 匹)	点眼/0.1 g	わずかな刺激性、 洗眼効果あり
	皮膚感作性 (Maximization 法) /48 時間	Hartley モルモット (感作群:雌 20 匹、 対照群:雌 10 匹)	感作: 皮内投与/0.05 mL 経皮貼付/0.5 mL 惹起: 経皮貼布/ 0.5 mL	感作性なし
MIPC 製剤 (45% 水和剤)	皮膚刺激性 /4 日間	NZW ウサギ (一群雄 2 匹、雌 4 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
	眼刺激性 /21 日間	NZW ウサギ (非洗眼群:雄 4 匹、 雌 2 匹、洗眼群:雄 2 匹、雌 1 匹)	点眼/0.1 mL	中等度刺激性
	45%水和剤の 1000 倍希釈液 眼刺激性 /7 日間	NZW ウサギ (一群雄 2 匹、雌 4 匹)	点眼/0.1 mL	非常に軽度の 刺激性
	皮膚感作性 (Buehler 法) /3 日間	Dunkin-Hartley モルモット (感作群:雌 20 匹、 対照群:雌 10 匹)	感作: 経皮貼付/50%、0.5 mL 惹起: 経皮貼付/50%、0.5 mL	感作性なし

(4) 急性神経毒性試験

イソプロカルブ原体について、ラットを用いた急性神経毒性試験が実施された。

① 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体；0、1、10
 及び 50 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 12 のとおりである。

中枢神経系及び末梢神経系組織の病理組織学的検査において、検体投与に関連
 した変化はみられなかった。

一過性の所見が雌雄とも 50 mg/kg 体重以上の投与群でみられたことから、無
 毒性量は雌雄共 10 mg/kg 体重と考えられた。

表 12 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
50 mg/kg 体重	・体重低値(投与後 1 時間) ・機能観察バッテリーでの投与後 1 時間の所見(苦悶、円背位、振戦、爪先歩行、自発運動の低下、不穩、鼻周囲の汚れ、尿による汚れ(湿潤)、低体温、流涙)	・体重低値(投与後 1 時間) ・機能観察バッテリーでの投与後 1 時間の所見(苦悶、円背位、振戦、爪先歩行、自発運動の低下、不穩、鼻周囲の汚れ、尿による汚れ(湿潤)、低体温、流涙) ・自発運動量の減少、着地開脚幅の増大
10 mg/kg 体重以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

(5) 亜急性毒性試験

イソプロカルブ原体について、ラット及びマウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験、イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験、ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験が実施された。

① 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）①

Donryu ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、900 及び 1,800 ppm；検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 17 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		100	300	900	1,800
検体摂取量* (mg/kg 体重/日)	雄	10	30	90	180
	雌	10	30	90	180

*：動物の平均体重を 200 g、1 日摂餌量を 20 g として算出

各投与群において認められた毒性所見は表 18 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

臓器重量において、全ての投与群の雌で腎臓の絶対及び比重量増加が認められたが、用量相関性に乏しい変化であり、関連する病理組織学的変化も認められないことから、検体投与とは無関係の偶発的な変動と考えられた。

病理組織学的検査において、全ての投与群の雌雄で肝臓グリシン氏鞘の小円形細胞浸潤が、300 ppm 以上の投与群の雄で心臓の間質細胞浸潤及び外膜下細胞浸潤が、300 ppm 以上の投与群の雌で腎臓の間質細胞浸潤が認められたが、用量相関性に乏しい変化であり、また肝臓の細胞浸潤は対照群にも認められることから、これらの細胞浸潤については、検体投与に関連しない変化と考えられた。

(まとめ)

本試験において、900 ppm 以上の投与群の雄で血球 ChE 活性阻害、雌で心絶

対及び比重量増加、脾絶対及び比重量増加がみられたことから、無毒性量は雌雄共
 300 ppm（30 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 18 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
1,800 ppm	・血球 ChE 活性阻害	・RBC 減少 ・肝絶対及び比重量増加、脳絶対及び比 重量増加
900 ppm 以上		・心絶対及び比重量増加、脾絶対及び比 重量増加
300 ppm 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

② 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）② <参考資料¹>

Donryu ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、90、270、
 及び 810 ppm；平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間反復経口投与
 毒性試験が実施された。

表 13 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量（ppm）		30	90	270	810
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	2.29	7.25	24.23	76.02
	雌	2.43	8.17	25.90	84.96

各投与群において認められた毒性所見は表 14 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

ChE 活性測定において、270 ppm 以上の投与群の雌で血漿 ChE の阻害が認
 められ、用量との関連性は明白ではないが、検体投与に関連した変化と考えられ
 た。しかし、脳及び血球 ChE 活性の変化を伴わないことから毒性学的意義のな
 い変化と考えられた。

臓器重量において、270 ppm 以上の投与群の雌、810 ppm 投与群の雄で腎臓
 の比重量増加、810 ppm 投与群の雌雄で脳、脾臓の比重量増加、270 ppm 以上の
 投与群の雌で心臓の比重量の増加が認められたが、比重量の数値データ、絶対重
 量の数値データの記載がなく、毒性学的な判断ができなかった。

¹ 血液生化学、病理学的検査の検査項目等がガイドラインを充足していないことから参考資料とした。

表 14 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
810 ppm	・体重増加抑制	・Hb、RBC 減少
270 ppm 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

③ 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、900 及び 1,800 ppm；平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 19 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与量（ppm）		100	300	900	1,800
検体摂取量* （mg/kg 体重/日）	雄	25	75	225	450
	雌	25	75	225	450

*：動物の平均体重を 20 g、1 日摂餌量を 5 g として算出

各投与群において認められた毒性所見は表 20 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

臓器重量において、1,800 ppm 投与群の雄で脳比重量増加、雌で肝比重量増加がみられた。しかし、雄の脳については最終体重の減少に伴う二次的な変化であり、また、脳、肝臓共に実重量に変化はなく、関連する病理組織学的所見がないことから、投与による影響とは考えられなかった。

（まとめ）

本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で体重増加抑制がみられ、雌では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で 900 ppm（225 mg/kg 体重/日）、雌で 1,800 ppm（450 mg/kg 体重/日）と考えられた。

表 20 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
1,800 ppm	・体重増加抑制	・1,800 ppm 以下毒性所見なし
900 ppm 以下	・毒性所見なし	

④ 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）② <参考資料²>

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、90、270、810 及び 1,620 ppm；平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

² 血液生化学的検査の検査項目等がガイドラインを充足していないことから参考資料とした。

表 15 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与量（ppm）		30	90	270	810	1,620
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	3.84	12.63	36.82	102.97	233.28
	雌	4.02	14.92	47.56	133.43	227.34

各投与群において認められた毒性所見は表 16 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液生化学的検査において、1,620 ppm 投与群の雄で ASAT の減少がみられた。しかし、減少であること、肝臓重量及び肝臓の病理組織学的検査において検体投与の影響がみられなかったことから毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

臓器重量において、1,620 ppm 投与群の雄で腎臓の比重量増加が認められたが、比重量の数値データ、絶対重量の数値データの記載がなく、毒性学的な判断ができなかった。

表 16 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
1,620 ppm	・脳内 ChE 活性阻害 ・腎比重量増加	・体重増加抑制 ・WBC 増加
810 ppm 以上	・WBC 増加	・血漿 ChE 活性阻害
270 ppm 以上	・毒性所見なし	・脳内 ChE 活性阻害
90 ppm 以下		・毒性所見なし

⑤28 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 900/1,800 ppm（3～4 週は 1,800 ppm に増量）；平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 28 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 21 28 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		100	300	900 1～2 週	1,800 3～4 週	1,800 平均
検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	3.6	10.3	33.3	70.8	53.8
	雌	3.9	11.8	37.5	69.8	53.3

雌雄いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

（まとめ）

本試験において、毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は 1,800 ppm（雄：53.8 mg/kg 体重/日、雌：53.3 mg/kg 体重/日）と考えられた。

⑥ 90 日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、350 及び 1,200 ppm；平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験が実施された。

表 22 90 日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		100	350	1,200
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	7.8	27.8	96.1
	雌	8.7	30.0	100.0

各投与群において認められた毒性所見は表 23 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

機能観察バッテリーにおいて、接触反応の増加が 350 ppm 投与群の雌 2 例、1,200 ppm 投与群の雄 1 例、雌 1 例でみられた。しかし、低頻度であり継続性に乏しいこと、感覚機能に対する影響を示唆する他の変化がみられないことから毒性学的な意義のない変化と判断された。

（まとめ）

本試験において、350 ppm 以上の投与群の雌雄で体重及び摂餌効率の低値がみられたことから、無毒性量は 100 ppm（雄で 7.8 mg/kg 体重/日、雌で 8.7 mg/kg 体重/日）と考えられた。神経毒性は認められなかった。

表 23 90 日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
1,200 ppm	・摂餌量低値	・摂餌量低値
350 ppm 以上	・体重低値、摂餌効率低値	・体重低値、摂餌効率低値
100 ppm 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

（6）慢性毒性試験及び発がん性試験

イソプロカルブ原体について、ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験、イヌを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験、ラットを用いた 2 年間反復経口投与発がん性試験、マウスを用いた 2 年間反復経口投与発がん性試験が実施された。

① 2 年間反復経口投与毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 ppm；平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 年間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 24 2 年間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		10	30	100
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	0.4	1.3	4.2
	雌	0.5	1.5	5.2

各投与群において認められた毒性所見は表 25 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、100 ppm 投与群の雌で Hb 濃度と RBC のわずかな増加がみられたが、毒性学的に重要な変化ではないと考えられた。

肝機能検査のブロモスルフトレイン（BSP）試験において、100 ppm 投与群の雄で BSP の吸光度の減少（対照群の 40%）がみられたが、対照群の値が高かったことによる相対的な変化であり、また、BSP の吸光度の減少は毒性を示すものではないことから、毒性影響とは考えなかった。

臓器重量において、100 ppm 投与群の雌で心臓の比重量増加、雄で肝比重量のわずかな増加がみられたが、いずれもわずかな変化であり、投与最終時点の 104 週の体重が対照群の平均体重を 100 とした場合、100 ppm 投与群の雄で 92、雌で 87 と低いことによるものと考えられ、毒性学的意義のない変化と考えられた。

（まとめ）

本試験において、30 ppm 以上の投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害、雌で軽度の死亡率増加、体重増加抑制がみられたことから、無毒性量は 10 ppm（雄：0.4 mg/kg 体重/日、雌：0.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。

表 25 2 年間反復経口投与毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
30 ppm 以上	・ 赤血球 ChE 活性阻害	・ 軽度の死亡率増加、体重増加抑制
10 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

② 2 年間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm；平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 26 2 年間反復経口投与毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		100	300	1,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	3.0	9.1	33.3
	雌	3.3	10.1	38.1

各投与群において認められた毒性所見は表 27 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

摂餌量において、1,000 ppm 投与群の雌で軽度の増加（107%）が認められたが毒性学的に意味のある変化ではないと考えられた。

血液学的検査において、1,000 ppm 投与群（雌雄合算の群別平均値）で投与 26 週にリンパ球の減少、好中球の増加がみられたが、12 週では逆の現象、52 週以降は対照群と同等であり、偶発的变化と考えられた。

（まとめ）

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、ALP の増加及び肝比重量の増加がみられたことから、無毒性量は 300 ppm（雄：9.1 mg/kg 体重/日、雌：10.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。

表 27 2 年間反復経口投与毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制 ・ALP の増加（雌雄合算の平均値） ・肝比重量の増加（雌雄合算の平均値）	・体重増加抑制 ・ALP の増加（雌雄合算の平均値） ・肝比重量の増加（雌雄合算の平均値）
300 ppm 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

③ 2 年間反復経口投与発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、30 及び 100 ppm；平均検体摂取量は表 28 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 28 2 年間反復経口投与発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		10	30	100
平均検体摂取量* （mg/kg 体重/日）	雄	0.4	1.3	4.2
	雌	0.5	1.5	5.2

*本試験では摂餌量を測定していないため、検体摂取量は同時期に同試験機関で実施されたラット慢性毒性試験（① 2 年間反復経口投与毒性試験（ラット））の結果から類推

各投与群において認められた毒性所見は表 29 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

病理組織学的検査において、100 ppm 投与群の雌で副腎の好クロム性細胞腫（小型）が有意に増加したが、同一試験機関、同時期に同一用量で実施されたラット慢性毒性試験（① 2 年間反復経口投与毒性試験（ラット））において、副腎の好クロム性細胞腫（小型）の発生頻度に本試験と同様な変動は認められなかったことから、検体投与とは関連のない偶発的变化と考えられた。

（まとめ）

本試験において、30 ppm 以上の投与群の雌で死亡数の増加がみられ、雄では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で 100 ppm（4.2 mg/kg 体重/日）、雌で 10 ppm（0.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。

表 29 2 年間反復経口投与発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
30 ppm 以上	・毒性所見なし	・死亡数の増加
10 ppm		・毒性所見なし

④ 2 年間反復経口投与発がん性試験（マウス）＜参考資料³＞

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 100 匹）を用いた混餌投与（原体：0、405 及び 810/1,620（雄で 84 日目以降、雌で 86 日目以降 810 ppm に減量）ppm；平均検体摂取量は表 30 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

雄の 810/1,620 ppm 投与群では約 1 年を経過した時点（61 週）で死亡数が 98 例に達したため、雄の 810/1,620 ppm 投与群については 61 週で試験を中止した。

表 30 2 年間反復経口投与発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		405	810/1,620
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	44.90	99.09
	雌	41.41	109.92

各投与群において認められた毒性所見は表 31 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

病理組織学的検査において、810 ppm 投与群の雌で血管内皮腫の増加が認められたが、血管内皮腫と血管肉腫を合わせた血管内腫瘍において有意な差はみられず、検体投与による影響ではないと考えられた。

肝細胞癌の発生は雄の 405 ppm 投与群では増加傾向であったが雌の 810 ppm 投与群では有意に減少した。肝臓の増殖性結節は雌の 810 ppm 投与群では増加し、雄の 405 ppm 投与群で減少した。肝腫瘍の発生数は雌雄で逆の傾向が認められた。肝細胞由来の腫瘍という大きな分類で解析すると雌雄いずれの場合も有意差は認められなかった。

³ 感染症により雄の最高用量群が 61 週で試験を中止しており、雄の他の群にも同様の所見が認められることから参考資料とした。

表 31 2 年間反復経口投与発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
810/1,620 ppm	・体重増加抑制(1,620 ppm 投与時) ・810 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制(1,620 ppm 投与時) ・810 ppm 以下毒性所見なし
405 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

（７）生殖発生毒性試験

イソプロカルブ原体について、ラットを用いた繁殖毒性/催奇形性併合試験、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

① 繁殖毒性/催奇形性併合試験（ラット）＜参考資料⁴＞

Wistar ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（繁殖毒性試験：0、10 及び 100 ppm、催奇形性試験：0 及び 100 ppm）投与による 3 世代にわたる繁殖毒性/催奇形性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

3 世代繁殖毒性試験について、F1b の 1 回目交配における 10 及び 100 ppm 投与群で同腹児数の有意な低下がみられたが、2 回目交配及びその他の世代の交配で認められず毒性学的意義のない変化と考えられた。児動物の死亡率の増加が F1a 世代児動物の 10 ppm 以上の群の生後 10 日及び 20 日、F2a 世代児動物の 100 ppm 投与群の生後 10 日及び 20 日、F3a 世代児動物の 10 ppm 投与群で生後 20 日、F3b 世代児動物 100 ppm 投与群で生後 10 日に認められたが、これら以外の世代には対照群との間に差が認められないか、または、対照群が高い死亡率を示す例もあり、偶発的な変化と判断された。

F3b 群の 4 週間混餌投与試験について、100 ppm 投与群の雌で肝比重量の若干の減少、雄で胸腺比重量増加がみられたが、これらの変化は一方の性のみに認められ、関連した病理組織学的変化が認められなかったことから毒性学的意義は乏しいと考えられた。100 ppm 投与群の雄で精巣比重量の若干の減少が認められたが、体重が対照群と比較して重いことに起因した相対的な変化であり検体投与の影響ではないと考えられた。

催奇形性試験について、F1b の 100 ppm 投与群で妊娠数減少が認められたが、P 及び F2b の妊娠数が正常であることから検体投与の影響ではないと考えられた。P の 100 ppm 投与群の胎児で前肢指節の未化骨、F1b の 100 ppm 投与群の胎児で後肢の中足及び指節の化骨不全の増加が認められたが、これらの差は骨の発達段階で正常の変異と思われ、対照群の 3 世代の間でも化骨の程度に広い変動を示しているため、検体投与の影響ではないと考えられた。P の 100 ppm 投与群の胎児で胸骨分節の位置異常の増加が認められたが、F1b 及び F2b の投与群では認められず、検体投与によるものではないと考えられた。

⁴ 検体摂取量等が不明であることから参考資料とした。

表 32 繁殖毒性/催奇形性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（親動物・児動物）

投与群		親動物：P、児動物：F1		親動物：F1、児動物：F2		親動物：F2、児動物：F3	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm 以下	毒性所見なし					
児動物	100 ppm 以下						

② 催奇形性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～16 日に混餌（0、200、600 及び 1,800 ppm；平均検体摂取量は表 33 参照）投与による催奇形性試験が実施された。

表 33 催奇形性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		200	600	1,800
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雌	13.7	38.0	95.5

母動物及び胎児共に最高投与濃度である 1,800 ppm（95.5 mg/kg 体重/日）まで影響がみられず、催奇形性もみられなかった。

（毒性所見以外の所見）

1,800 ppm 投与群の着床数と生存胎児数の減少がみられたが、これは着床前死亡があったためと考えられ、検体の投与開始は着床後であることから、検体投与と関連しない所見と考えられた。

（まとめ）

本試験において、毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は、母動物及び胎児共に 1,800 ppm（95.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

③ 催奇形性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15～19 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 のとおりである。

（まとめ）

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日以上で明白な一般状態の変化がみられ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物に対して 5 mg/kg 体重/日、胎児に対しては 80 mg/kg 体重/日であると考えられ

た。催奇形性は認められなかった。

表 34 催奇形性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
80 mg/kg 体重/日	・ 明白な一般状態の変化（運動性亢進、震顫） ・ 体重減少（投与開始 2 日目）	・ 毒性所見なし
20 mg/kg 体重/日以上	・ 明白な一般状態の変化（不随意咀嚼、呼吸数上昇、運動失調）	
5 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	

（８）遺伝毒性試験

イソプロカルブ原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いた宿主経路復帰突然変異試験、細菌を用いた DNA 修復試験、*in vitro* 染色体異常試験、及び *in vivo* マウス小核試験が実施された。また、原体混在物・代謝物 I、原体混在物 1～3 について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 35 のとおりである。

イソプロカルブ原体については、いずれの試験においても陰性の結果であった。原体混在物 1 については、TA1535 株の S9Mix 非存在下でのみ弱い陽性がみられた。イソプロカルブ原体で実施された復帰突然変異試験は現行ガイドラインで指定されている主要 2 菌株が含まれていないため、イソプロカルブの遺伝毒性を判定することは困難と考えられた。しかしながら、イソプロカルブはラット及びイヌを用いた慢性毒性試験ならびにラットを用いた発がん性試験において陰性の結果が得られていることから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

表 35 遺伝毒性試験の概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体	in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁺ 、 <i>hcr</i> 株)	(-S9) : 200～5,000 µg/plate (+S9) : 1,000、5,000 µg/plate	陰性
		DNA 修復試験 (Rec Assay) <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M-45 株)	200～2,000 µg/disk	陰性
		染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞(Don)	(-S9) : 50～200 µg/mL (+S9) : 66～265 µg/mL	陰性
	宿主経路	復帰突然変異試験 雄マウス (5 匹/群) <i>Salmonella typhimurium</i> (G-46)	12.1、24.1 mg/kg 体重 2 回強制経口投与	陰性
	in vivo	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	50、100、200 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性
原体混在物・代謝物 I	in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻)	(-S9) : 10～1,000 µg/plate (+S9) : 10～1,000 µg/plate	陰性
原体混在物 1		復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻)	(-S9) : 10～5,000 µg/plate (+S9) : 10～5,000 µg/plate	TA1535 の S9Mix 非存在下のみ弱い陽性
原体混在物 2		復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻)	(-S9) : 10～5,000 µg/plate (+S9) : 10～5,000 µg/plate	陰性
原体混在物 3		復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻)	(-S9) : 10～5,000 µg/plate (+S9) : 10～5,000 µg/plate	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化存在下及び非存在下

(9) その他の試験

① 解毒試験 (ラット)

SD ラット (一群雄 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 確実致死量相当の 400 mg/kg 体重 (LD100 相当)) 投与による解毒試験が実施された。解毒剤として硫酸アトロピン製剤 (注射用製剤、アトロピン含量 0.5 mg/mL) を用いた。検体投与後 5 分にアトロピン 1 mg/kg 体重を静脈内投与し、さらに検体投与後 0.5 及び 6 時間後にそれぞれ 5 mg/kg 体重を皮下投与した。

解毒剤投与後の結果は表 36 のとおりである。

表 36 解毒性試験結果（ラット）

解毒試験		供試 動物 数	累積死亡数					
			観察時間（h）					
イソプロカルブ	アトロピン		1	2	3	4	6	24
400 mg/kg	－	10	4	7	7	7	7	9
400 mg/kg	処置 [#]	10	0	0*	0*	0*	0*	1*

* : $P < 0.05$ (χ^2 検定)

: アトロピン 3 回投与

以上の結果から、イソプロカルブの急性致死に対するアトロピンの有効性が確認された。

② 解毒試験（ネコ）

ネコ（一群 7 匹）を用いた静脈内（原体：10 mg/kg 体重）投与による解毒試験が実施された。解毒剤としてアトロピンを用いた。アトロピン 2 mg/kg 体重を静脈内投与 10 分後に検体を静脈内投与し、自発脳波覚醒作用に及ぼす抗コリン剤の前処理の影響を調べた。

その結果、覚醒パターンは完全に抑制され、皮質の高電位徐波及び海馬 θ 波の消失を示し、slow wave sleep pattern を示した。

以上の結果から、イソプロカルブのネコにおける毒性作用に対して、アトロピンの解毒剤としての有効性が示唆された。

Ⅲ. 総合評価

^{14}C で標識したイソプロカルブのラットを用いた動物体内動態試験の結果、単回強制経口投与後速やかに吸収され、血中放射能濃度は 1 時間後に最高濃度に達し、3 時間まで半減期 5.12 時間で減少したが、その後の減衰は緩慢で 3 時間以降の消失半減期は 216.6 時間で減少し 2 相性を示した。放射能の大部分は尿中に排泄され、24 時間で 95% が尿中に排泄された。胆汁中排泄も多く、腸肝循環を経て尿中に排泄されるものと考えられた。

組織内放射能濃度は、単回投与では、血液、肝臓、腎臓、肺、脾臓に比較的多く分布した。オートラジオグラフィーによる比較では、雌（分娩前）が脂肪への分布が多い以外雄との差はなく、胎児に移行した ^{14}C も速やかに消失した。反復投与では単回投与に比べて各臓器とも放射能濃度は高く単回投与時に比べて 3～12 倍に達したが、反復投与により蓄積したものは単回投与のパターンで消失していくものと考えられた。

血液中の放射能は大部分が血球に分布しておりその消失は穏やかで、血球の生理学的半減期にほぼ一致しておりヘモグロビンのグロビン部分に結合していることが推定された。

イソプロカルブの推定主代謝経路は、側鎖の酸化とカルバモイル基の加水分解とそれに続く抱合体の生成である。

各種毒性試験の結果から、イソプロカルブの反復投与による主な影響は、ラットでは赤血球 ChE 活性阻害、マウスでは脳中 ChE 活性阻害、イヌでは肝臓（ALP の増加、肝比重量の増加）に認められた。

発がん性、神経毒性、催奇形性を含む胎児毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 37 に示す。

表 37 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日）及び 最小毒性量で認められた所見
ラット	90 日間 反復経口投与 毒性試験	雄：30（90） 雌：30（90） 雄：血球 ChE 活性阻害 雌：心絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量増加
	90 日間 反復経口投与 神経毒性試験	雄：7.8（27.8） 雌：8.7（30.0） 雄：体重低値、摂餌効率低値 雌：体重低値、摂餌効率低値

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日）及び 最小毒性量で認められた所見
	2 年間反復経口投与毒性試験	雄：0.4（1.3） 雌：0.5（1.5） 雄：赤血球 ChE 活性阻害 雌：死亡率増加、体重増加抑制
	2 年間発がん性試験	雄：4.2（－） 雌：0.5（1.5） 雄：－ 雌：死亡数増加
	催奇形性試験	母動物：95.5（－） 胎 児：95.5（－） 母動物：－ 胎 児：－ （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：225（450） 雌：450（－） 雄：体重増加抑制 雌：－
ウサギ	催奇形性試験	母動物：5（20） 胎 児：80（－） 母動物：明白な一般状態の変化（不随意咀嚼、呼吸数上昇、運動失調） 胎 児：－
イヌ	28 日間反復経口投与毒性試験	雄：53.8（－） 雌：53.3（－） 雄：－ 雌：－
	2 年間反復経口投与毒性試験	雄：9.1（33.3） 雌：10.1（38.1） 雄：体重増加抑制、ALP の増加（雌雄合算の平均値）、肝比重量の増加（雌雄合算の平均値） 雌：体重増加抑制、ALP の増加（雌雄合算の平均値）、肝比重量の増加（雌雄合算の平均値）

1 ー：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

2

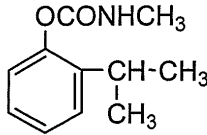
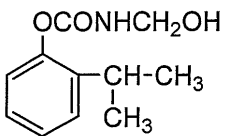
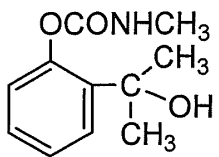
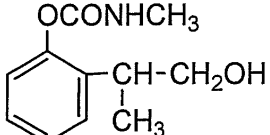
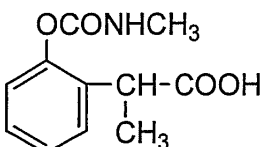
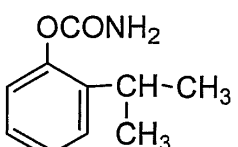
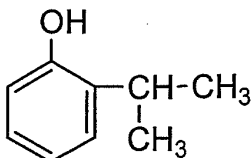
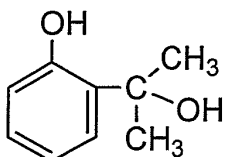
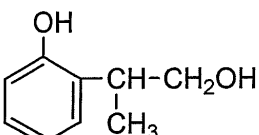
3

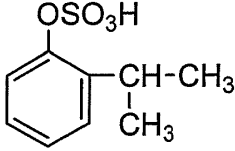
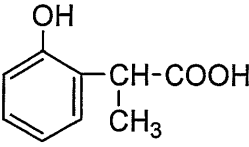
各試験で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験の 0.4 mg/kg 体重/日（雄）であったことから、当該試験を非食用農薬一日摂取許容量（非食用農薬 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。

以上の結果を踏まえ、イソプロカルブに対する非食用農薬 ADI を次のように評価する。

非食用農薬 ADI	0.004 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	2 年間反復経口投与毒性試験
動物種	ラット
期間	2 年間
投与方法	混餌投与
無毒性量	0.4 mg/kg 体重/日
安全係数	100
	種間差 10、個人差 10

1 <別紙 1> 代謝物略称

記号	名称 (略称)	化学名*	構造式	由来
A	イソプロカルブ (MIPC)	2-isopropylphenyl N-methylcarbamate		(親化合物)
B	M-N-CH2OH	2-isopropylphenyl N-hydroxymethylcarbamate		動物 土壌
C	M-1-OH	2-(1-hydroxy-1-methylethyl)ph enyl N-methylcarbamate		動物 土壌
D	M-2-OH	2-(1-hydroxymethyl)ethylphen yl N-methylcarbamate		動物
E	M-COOH	2-(1-carboxyethyl)phenyl N-methylcarbamate		動物
F	M-NH2	2-isopropylphenyl carbamate		土壌
I	OIPP	2-isopropylphenol		土壌 加水分解 水中光分解
J	P-1-OH	2-(1-hydroxy-1-methylethyl)ph enol		動物
K	P-2-OH	2-1-(hydroxymethyl)ethylphen ol		動物

N	OIPP-S	2-isopropylphenyl sulfate		動物
O	P-2-COOH	2-(2-hydroxyphenyl)propionic acid		動物

1
2

1 <別紙 2> 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ASAT	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
BSP	ブロモスルフタレイン
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
ChE	コリンエステラーゼ
Cmax	最大血中濃度
DT ₅₀	土壌中半減期
GLP	優良試験所規範
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
K _{F^{ads} oc}	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
LD ₁₀₀	100%致死量
LogPow	オクタノール/水分配係数
NZW	New Zealand White
ppm	百万分の 1（Parts per million）
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
T _{1/2}	消失半減期
Tmax	最高血中濃度 到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

2
3